



**GANGGUAN PERKEMBANGAN OTAK JANIN
AKIBAT DEFISIENSI YODIUM
PADA MASA KEHAMILAN**

PIDATO PENGUKUHAN

**Diucapkan pada Upacara Penerimaan
Jabatan Guru Besar Ilmu Penyakit Saraf
pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

Semarang, Sabtu 5 Februari 2005

Oleh:

Bambang Hartono

Yang saya hormati,

Rektor/Ketua Senat Universitas Diponegoro,

Sekretaris Senat Universitas Diponegoro,

Para Anggota Senat dan Dewan Guru Besar
Universitas Diponegoro,

Segenap Anggota Dewan Penyantun Universitas Diponegoro,

Para Guru Besar dari luar Lingkungan Universitas Diponegoro,

Para Pembantu Rektor Universitas Diponegoro,

Para Dekan, Direktur, dan Ketua Lembaga di Lingkungan
Universitas Diponegoro,

Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang,

Para Pembantu Dekan di Lingkungan Universitas Diponegoro,

Para Ketua Bagian/SMF Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi Semarang,

Para Dosen Universitas Diponegoro,

Para Mahasiswa Universitas Diponegoro,

Seluruh Tamu Undangan

Terpujilah Tuhan, Allah segala bangsa, khalik langit dan bumi, bahwa atas berkat-Nya maka kita dapat berkumpul dalam keadaan sehat walafiat pada upacara peresmian penerimaan jabatan saya sebagai Guru Besar dalam Ilmu Penyakit Saraf (Neurologi) di hadapan Forum Rapat Senat Terbuka Universitas Diponegoro yang begitu terhormat ini. Saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada semua hadirin yang telah berkenan meluangkan waktu untuk menghadiri upacara pengukuhan saya sebagai Guru Besar.

Pada kesempatan yang bahagia ini izinkan saya menyampaikan materi ilmiah di bidang neurologi. Lebih spesifik lagi adalah tiga sub-bidang neurologi yang saling

be kaitan yaitu neurologi perkembangan, neuropediatri, dan neuroendokrinologi, dengan judul : GANGGUAN PERKEMBANGAN OTAK JANIN AKIBAT DEFISIENSI YODIUM PADA MASA KEHAMILAN. Saya harapkan, materi yang saya sampaikan ini dapat menjadi sumbangan bagi masyarakat akademik di Universitas Diponegoro, serta bermanfaat bagi kesehatan dan kesejahteraan masyarakat Indonesia.

PENDAHULUAN

Gondok dan defisiensi yodium

Gondok telah lama dikenal dengan baik sebagai akibat defisiensi yodium,¹ sehingga dahulu gondok endemik disamaartikan dengan gangguan akibat defisiensi yodium. Dalam perkembangannya, ternyata hal tersebut tidak tepat, sebab gondok hanya merupakan sebagian kecil saja dari spektrum akibat defisiensi yodium yang luas. Penyebab gondok yang utama memang defisiensi yodium, namun ada sebab-sebab lain yang juga dapat menimbulkan gondok seperti goitrogen, eksese yodium, serta unsur keumit lainnya. Sehingga pemahaman tentang defisiensi yodium dewasa ini jauh lebih luas dari sekedar gondok, yang meliputi aspek-aspek tumbuh kembang manusia, termasuk di dalamnya perkembangan otak. Karena itu istilah yang lebih tepat adalah *Iodine Deficiency Disorders (IDD)* atau Gangguan Akibat Kurang Yodium (GAKY). Istilah ini mencerminkan pemahaman baru akan spektrum yang luas dari defisiensi yodium pada seluruh populasi mulai dari embrio, fetus, neonatus, anak, hingga usia dewasa.²

Data WHO menunjukkan GAKY termasuk masalah kesehatan dunia yang menonjol, karena tercatat 130 negara di dunia mengalami masalah ini. Paling tidak 2.225 juta jiwa berisiko GAKY. Mereka tinggal di daerah-daerah gondok endemik yaitu daerah dengan prevalensi gondok lebih dari 5%. Bila dilihat dari benua dan wilayah-

nya, populasi yang berisiko GAKY adalah 48% tinggal di Afrika, 25% di Amerika, 74% di Mediteranian Timur, 32% di Eropa, 31% di Pasifik Barat, dan 41% di Asia Tenggara.³

Hadirin yang saya hormati,

Yodium merupakan elemen esensial bagi perkembangan manusia dan hewan. Dalam tanah dan air, yodium berada dalam bentuk yodida. Ion yodida dioksidasi oleh sinar matahari menjadi yodium elemental yang mudah menguap, sehingga setiap tahun kurang lebih 400.000 ton yodium berpindah dari daratan ke lautan. Konsentrasi yodida dalam air laut lebih kurang 50 µg per liter. Atmosfer menyerap yodium dari laut kemudian di bawa kembali ke bumi lewat air hujan atau salju. Problem GAKY timbul karena penduduk tinggal di lingkungan dengan lapisan tanah yang kadar yodiumnya hilang atau berkurang, karena berbagai sebab. Penyebab yang sering misalnya adalah banjir, atau banyaknya hujan dan proses glasiasi yang terjadi pada wilayah-wilayah dataran tinggi dan pegunungan.

Akibatnya, tanah yang miskin yodium akan menyebabkan berkurangnya kadar yodium pada tanaman yang tumbuh. Jadi kerusakan lingkungan akan membuat lingkungan yang kaya yodium menjadi berkurang.⁴

Laporan berbagai studi menunjukkan bahwa memang banyak akibat yang dapat ditimbulkan oleh defisiensi yodium pada manusia, seperti yang tertera pada rangkuman berikut ini:

Spektrum dari GAKY

Embrio-fetus	:	Aborsi Lahir mati Gangguan kongenital Kretin neurologik: defisiensi mental, bisu tuli, diplegia spastika, mata juling Kretin hipotiroidisme: defisiensi mental, kerdil, hipotiroidisme Defek psikomotorik
Neonatus	:	Kenaikan mortalitas perinatal Hipotiroidisme neonatus Retardasi mental dan perkembangan fisik
Anak & Adolesan	:	Kenaikan mortalitas bayi Retardasi mental dan perkembangan fisik
Dewasa	:	Gondok dengan komplikasinya "Iodine-induced hyperthyroidism"
Semua umur	:	Gondok Hipotiroidisme Fungsi mental terganggu Suseptibilitas meningkat pada paparan radiasi nuklir

Hetzel, 1983⁵

Fakta kini menunjukkan bahwa sebenarnya akibat yang paling serius dari GAKY adalah kerusakan otak (*brain damage*) akibat defisiensi yodium pada fetus, yang sangat mempengaruhi perkembangan neuro-intelektual. Bahkan WHO (1994)⁶ menyatakan bahwa defisiensi yodium merupakan penyebab utama kerusakan otak yang dapat dicegah (*preventable brain damage*).

PROGRAM PENANGGULANGAN GAKY DI INDONESIA

Indonesia mempunyai riwayat yang panjang tentang defisiensi yodium. Rekaman paling tua akan adanya gondok di Indonesia ditemukan pada prasasti 1000 tahun yang lalu di Bali. Pengetahuan tentang distribusi gondok endemik dan kretin endemik di Indonesia diambil dari data epidemiologik baik sebelum Perang Dunia II dan setelah kemerdekaan tahun 1945.

Riset sistematis telah dikerjakan sejak tahun 1974, ketika program injeksi yodium pertama kali diperkenalkan. Waktu itu Djokomoeljanto¹ mulai melakukan penelitian yang sangat fundamental dan hasilnya menjadi pegangan bagi program penanggulangan GAKY hingga hari ini. Pada tahun 1980-1982 dalam survei gondok nasional di Indonesia, ditunjukkan bahwa duapertiga dari seluruh kabupaten adalah daerah endemik berat, dengan prevalensi gondok mencapai 80-90% di beberapa kabupaten, dan kretin endemik mencapai 10-15% dari populasi pada beberapa wilayah. Ditaksir kira-kira 35 juta jiwa tinggal di daerah endemik. Lebih kurang 900.000 merupakan kasus kretin endemik, 10 juta jiwa dengan gondok dan 3,5 juta menderita bentuk lain dari GAKY. Pada tahun 1988 prevalensi gondok turun menjadi 25%, tahun 1990 19,9%, dan tahun 1998 menjadi 9,8%. Pada laporan terakhir tahun 2003, terjadi perbaikan pada beberapa daerah walaupun ada kecenderungan memburuk di beberapa daerah lainnya di Indonesia.

Untuk mencapai tujuan pemberantasan GAKY, maka Program Nasional GAKY menerapkan 2 kegiatan penting sebagai berikut:

Injeksi dan pengobatan melalui kapsul pada daerah endemik berat. Program ini dijalankan pada daerah endemik berat sebagai prioritas dan merupakan program

Suntikan dan kapsul larutan yodium dalam minyak

jangka pendek. Sejak tahun 1974 diberikan dalam bentuk injeksi lipiodol (yodium dalam larutan minyak). Namun mulai tahun 1993 program injeksi lipiodol telah digantikan oleh pemberian kapsul oral. Metode ini lebih atraktif dibandingkan injeksi intramuskuler sebab tidak memerlukan pengetahuan khusus, dan tidak mampu menularkan hal-hal yang berbahaya seperti AIDS dan hepatitis. Di samping itu cara ini bisa dilakukan untuk mengatasi daerah defisiensi yang harus segera dikoreksi.

Garam dapur

Pemberian dengan cara garam dapur merupakan cara pendekatan yang lebih permanen, sebab kebutuhan yodium dapat diterjemahkan secara lebih langsung, adekuat dan fisiologik. Untuk menguatkan program yodisasi garam, pemerintah mengeluarkan pengaturan bersama dari 4 menteri (SKB), yaitu Menteri Perindustrian, Kesehatan, Perdagangan dan Dalam Negeri, agar semua garam untuk konsumsi manusia di Indonesia harus diyodisasi 40 ppm (*part per million*) dengan potasium yodat (KIO₃) toleransi 25%. Badan Pusat Statistik (BPS) mengeluarkan data 33% dari seluruh garam sudah diyodisasi (>30 ppm) pada tahun 1984 dan tahun 1996 menjadi 49,8%. Data tahun 2002 menunjukkan angka tersebut naik menjadi 68,6%.

Dalam rangka pemantauan dan evaluasi, maka dijalankan program-program secara rutin oleh Departemen Kesehatan, seperti survei nasional gondok dan pemeriksaan *UEI* (*Urinary Excretion of Iodine*), yang dilakukan terhadap anak-anak sekolah dan pada beberapa wilayah ditambah dengan berbagai kelompok penduduk antara lain wanita hamil, wanita menyusui dan wanita usia subur.

PERANAN YODIUM DALAM PERKEMBANGAN OTAK

Yodium adalah elemen kelumit yang ada dalam tubuh manusia, merupakan bagian sangat vital untuk mensintesis hormon tiroid. Pada keadaan normal untuk anak dibutuhkan 40-120 µg/hari, dan dewasa 150 µg/hari. Kebutuhan ini meningkat pada kehamilan menjadi 175 µg/hari dan laktasi 200 µg/hari. Kelenjar tiroid manusia harus memasukkan (*trapping*) lebih kurang 60 µg yodium per hari untuk memelihara kebutuhan normal sintesis hormon tiroid. Hampir semua yodium masuk ke dalam sirkulasi tubuh dalam bentuk yodida. Kelebihan yodida dibuang lewat ginjal. Tingkat ekskresinya berkaitan dengan masukan yodium sehari-hari, dan inilah yang dapat digunakan dalam memeriksa masukan yodium per harinya.

**Yodium
sebagai
elemen
kelumit**

Hampir semua yodium dalam diet, diabsorpsi oleh usus sebagai yodida anorganik, dan secara normal diambil oleh kelenjar tiroid yang bergabung dengan tiroglobulin untuk membentuk mono- dan di-yodotirosin (MIT dan DIT), prekursor dari tetrayodotironin/tioksina (T₄) dan tri-yodotironin (T₃). Hormon ini kemudian dilepas ke dalam darah, sebagai respons dari stimulasi oleh *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). Produksi TSH sendiri dirangsang oleh *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) yang dibuat hipotalamus. Baik sekresi TRH maupun TSH dipicu oleh penurunan hormon tiroid dalam darah, sehingga sistem inilah yang memelihara keseimbangan konsentrasi hormon. T₄ adalah bentuk terbanyak dari hormon tiroid yang disekresi oleh kelenjar tiroid di samping T₃. Sebagian besar T₄ dan T₃ bergabung dengan protein plasma, hanya kira-kira 0,5% yang berada dalam bentuk bebas/mandiri (*free*) pada serum. T₄ dikonversi menjadi T₃ atau *reversed T₃* (rT₃). Dalam keadaan berikatan dengan protein plasma, T₄ dan T₃ bukanlah bentuk yang aktif secara biologik, karena itu kadar T₄ bebas merupakan determinan yang penting dari kadar hormon tiroid di jaringan.

Defisiensi yodium pada fetus merupakan akibat dari defisiensi yodium pada ibunya. Akibat defisiensi yodium selama kehamilan adalah terganggunya baik sintesis hormon tiroid ibu maupun fetus. Berkurangnya hormon tiroid tersebut berkaitan dengan meningkatnya insiden aborsi, lahir mati, dan anomali kongenital, yang semuanya dapat dikoreksi dengan pemberian yodium.

Hadirin yang saya hormati,

**Defisiensi
yodium
pada fetus**

Hal penting yang akan saya sampaikan pada kesempatan ini adalah pengaruh defisiensi yodium pada perkembangan otak. Pertumbuhan otak pada janin ditandai dengan dua percepatan maksimal. Fase percepatan pertama terjadi pada kurun waktu trimester pertama dan kedua kehamilan, yaitu antara bulan ketiga dan kelima, yang berkaitan dengan multiplikasi neuronal, migrasi dan organisasi. Fase kedua adalah pada saat trimester ketiga sampai pada masa tahun kedua dan ketiga post-natal. Fase ini berkaitan dengan multiplikasi sel glia, migrasi dan mielinasi. Fase pertama timbul saat kelenjar tiroid fetal belum sampai aktif berfungsi sebagai organ produksi fungsional. Sekarang diketahui bahwa pada fase pertama ini suplai hormon tiroid pada fetus yang tumbuh dikirim dari ibunya, sedang pada fase kedua dibuat langsung oleh kelenjar fetus itu sendiri.^{7,8}

Kekurangan yodium derajat berat selama kehamilan dapat menimbulkan lahirnya kretin endemik sebagai akibat dari perkembangan otak yang terganggu. Kretin tersebut ditandai dengan retardasi mental, bisu-tuli, gangguan neuromotorik yang berat, serta gangguan pertumbuhan, yang semuanya ireversibel. Bila derajat defisiensi lebih ringan, seperti yang banyak dialami oleh penduduk yang tinggal di daerah defisiensi yodium, mereka menderita gangguan fungsi kognitif dan psikomotorik derajat ringan sampai sedang.

KRETIN ENDEMIK

Hadirin yang saya hormati,

Kretin endemik merupakan akibat defisiensi yodium berat pada masa fetal, dan merupakan indikator klinik penting bagi berat ringannya GAKY. Prevalensinya di daerah defisiensi yodium berat berkisar kurang lebih antara 1-15%. Kretin endemik umumnya lahir di daerah defisiensi yodium yang sangat berat, dengan median UEI $<20 \mu\text{g/L}$. Gambaran klinik kretin endemik bukanlah berupa suatu sindrom yang tunggal, namun cukup bervariasi, khususnya dipengaruhi oleh faktor geografi. Pemahaman akan manifestasi klinik kretin ini akan terus berkembang sampai etiopatogenesis dari kerusakan otak akibat defisiensi yodium diketahui lebih jelas.⁹

Ada tiga aspek pokok dalam definisi kretin endemik.

(1) Aspek epidemiologik, yaitu kretin harus berhubungan dengan gondok endemik dan defisiensi yodium derajat berat. (2) Aspek manifestasi klinik, yaitu bilamana terdapat retardasi mental, bersamaan dengan sindroma neurologik yang predominan (biasa disebut kretin nervosa), defek pendengaran dan bicara, dan gangguan khas dalam sikap berdiri dan berjalan. Jenis lainnya adalah jenis hipotiroidisme yang predominan, dengan tubuh kerdil/cebol (biasa disebut kretin miksedematosa). Di beberapa wilayah jenis pertama yang menonjol, tetapi di wilayah lain jenis yang kedua. Pada daerah-daerah lainnya terdapat tipe gabungan dari kedua jenis tadi (kretin campuran). (3) Aspek pencegahan, yaitu pada daerah defisiensi yodium yang sudah terkoreksi secara adekuat, kretin endemik tak akan lahir.

**Definisi
kretin
endemik**

Manifestasi klinik kretin endemik

Kretin tipe nervosa

Gambaran yang tipikal dari kretin nervosa adalah seperti yang terdapat di New Guinea^{10,11} China,¹² Thailand,¹³ dan Indonesia.¹ Gambaran kliniknya adalah retardasi mental yang sangat berat, gangguan pendengaran dan bisu-tuli, sindroma paresis sistem piramidalis, khususnya tungkai bawah yang ditandai dengan hipertonia, klonus, refleks plantaris. Kadang-kadang juga disertai sindroma ekstrapiramidalis. Sikap berdiri dan cara berjalan khas, spastik dan ataksik. Pada kasus yang sangat berat bahkan tidak mampu berdiri, serta seringkali dijumpai strabismus.

Kretin tipe mikse-dematosia

Tipe ini paling banyak ditemukan di Republik Demokratik Kongo/RDK (dulu dikenal dengan Zaire).¹⁴ Ciri-ciri klinik kretin tipe ini adalah retardasi mental, namun derajatnya lebih ringan dibanding kretin nervosa, tanda-tanda hipotiroidisme klinik berupa tubuh sangat pendek (cebol), miksedema, kulit kering, rambut jarang, dan perkembangan seksual terlambat. Juga terdapat gangguan neurologik seperti spastisitas tungkai bawah, refleks plantaris, dan gangguan gaya berjalan. Kretin jenis ini banyak terdapat di RDK sebab di sana ada faktor lain yang mempengaruhi, yaitu defisiensi selenium dan kelebihan (*overload*) tiosianat.

Kretin tipe campuran

Tipe ini terdapat di berbagai wilayah seperti di Jawa Tengah,¹ dan Thailand.¹³ Gambaran kliniknya adalah gabungan dari kedua tipe tadi, yaitu adanya retardasi mental, gangguan neuromotorik yang jelas, disertai tanda-tanda hipotiroidisme klinik.

Dalam studi di China¹⁵ juga dilaporkan variasi temuan klinik kretin endemik menjadi 5 bentuk sindroma, yaitu tipe tipikal (khas), postur talamik, autistik, serebeler, dan hipotonik. Tipe-tipe ini menggambarkan onset yang berbeda-beda dari defisiensi yodium selama kehamilan, serta berat ringannya defisiensi yang terjadi.

Patogenesis kretin endemik

Hadirin yang terhormat,

Sampai sekarang hipotesis yang paling banyak dirujuk adalah bahwa kretin endemik disebabkan oleh kerusakan otak derajat berat akibat defisiensi yodium selama masa fetal. Kerusakan tersebut terjadi melalui mekanisme defisiensi hormon tiroid baik yang terjadi pada ibu hamil maupun janinnya.¹⁶

Diajukan hipotesis gabungan antara **hipotiroidisme maternal dan fetal** sebagai berikut.¹⁷ Dari sudut neuroembriologi, neuropatologi serta data klinik pada kretin endemik, diduga bahwa masa kritis perkembangan adalah terjadi pada awal trimester kedua kehamilan, ketika kohllea serta neuron-neuron korteks serebri dan ganglia basal terbentuk. Tahap perkembangan otak pada trimester pertama kehamilan (0-12 minggu) adalah normal, yaitu saat pembentukan mata, hemisferium serebri, korpus kalosum, serebelum, serta pembentukan membran dan kavum subarakhnoidea. Ini dibuktikan dengan tidak adanya laporan kasus kretin endemik yang mengalami mikroftalmia, agenesis korpus kalosum, malformasi Dandy Walker, hidrosefalus atau kelainan lain yang dihubungkan dengan gangguan perkembangan otak pada trimester pertama.

Kretin nervosa dengan gangguan perkembangan kohllea serta neuron serebral, sangat mungkin disebabkan oleh hipotiroidisme dalam derajat kritis tertentu pada masa awal trimester kedua, yang disebabkan oleh kombinasi dari defisiensi hormon tiroid ibu dan terlambatnya awal berfungsinya hormon tiroid yang efektif pada janin. Diduga fungsi tiroid janin akan mengalami kompensasi pada trimester ketiga dengan hiperplasi kelenjar tiroidnya. Bayi akan lahir dengan keadaan eutiroid tetapi telah terjadi kerusakan otak yang menetap akibat defisiensi tiroid pada 'jendela' saat awal trimester kedua kehamilan.

tersobut. Hal ini cocok dengan temuan-temuan baik melalui studi binatang maupun manusia di kemudian hari.^{7,8}

Pada **kretin miksedematosa** dengan hipotiroidisme kongenital tetapi tanpa gangguan pendengaran (tuli), dapat dijelaskan dengan hipotesis di atas, yaitu tidak terjadinya keadaan hipotiroidisme pada 'jendela' awal trimester kedua tersebut, mungkin karena kontribusi hormon tiroid maternal yang adekuat, namun terjadi kegagalan yang bersifat menetap dari produksi hormon tiroid janin pada trimester ketiga kehamilan.

Pada kasus **kretin endemik campuran**, dapat diterangkan sebagai akibat dari kombinasi hipotiroidisme pada trimester kedua dan ketiga.

Dari uraian tadi dapat disarikan bahwa kretin nervosa terjadi karena *insult* di awal trimester kedua kehamilan, yang pada saat itu hormon tiroid ibu tidak cukup, padahal kelenjar tiroid janin belum berfungsi secara adekuat. Peran hormon tiroid ibu penting, yang diperkuat dengan bukti bahwa hormon tiroid dari ibu ditransfer ke janin pada awal kehamilan.

Sedang kretin miksedematosa terjadi karena defisiensi hormon tiroid pada trimester ketiga sampai masa post-natal, dalam fase ini lebih merupakan tanggung jawab dari fungsi kelenjar tiroid janin. Mekanisme timbulnya kretin tipe campuran merupakan gabungan dari keduanya.

Belum lama ini dipikirkan suatu konsep ke arah penyatuan patogenesis kretin endemik, yaitu bahwa sebenarnya semua jenis kretin endemik merujuk pada kretin nervosa. Sebab setelah dilakukan evaluasi terhadap kretin miksedematosa yang mayoritas ada di Afrika tersebut, ternyata juga ditemukan kelainan neurologik yang identik dengan kretin nervosa. Hanya saja tanda-tanda gangguan neurologik yang timbul didominasi oleh gambaran

hipotiroidisme yang berat, akibat defisiensi selenium serta kelebihan tiosianat yang menyebabkan atrofi kelenjar tiroid.¹⁸

Dari uraian tadi dapat disimpulkan bahwa kretin endemik merupakan manifestasi kerusakan otak derajat berat akibat defisiensi yodium selama masa kehamilan. Kretin lahir dari ibu hamil dengan masukan yodium yang sangat rendah yaitu umumnya pada daerah defisiensi yodium berat (UEI <20 µg/L). Gambaran klinik yang terjadi bervariasi, khususnya tergantung dari aspek geografi. Kretin nervosa adalah tipe terbanyak yang ditemukan di banyak wilayah di dunia. Kretin miksedematosa hanya dijumpai pada beberapa wilayah tertentu, paling banyak di Afrika karena adanya faktor selenium dan tiosianat.

Mekanisme patogenesis dan patofisiologi lahirnya kretin endemik akibat dari hipotiroidisme maternal dan hipotiroidisme fetal. Lahirnya kretin dapat dicegah apabila tersedia cukup yodium selama kehamilan.

DEFISIT KOGNITIF DAN PSIKOMOTORIK AKIBAT DEFISIENSI YODIUM

Hadirin yang saya hormati,

Ternyata bukan hanya kretin endemik saja yang timbul sebagai akibat defisiensi yodium saat kehamilan. Di wilayah defisiensi yodium, juga terdapat gangguan kognitif dan psikomotorik yang mengenai populasi yang jauh lebih besar, namun umumnya masyarakat kita masih menganggap hal tersebut normal-normal saja.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa mereka memiliki kapasitas mental yang subnormal, gangguan-gangguan keseimbangan, kecekatan, keterampilan, koordinasi visuomotorik, perseptual, fungsi verbal, daya ingat, kecepatan reaksi, serta terganggunya pengolahan informasi di

ctak. Penemuan-penemuan ini sebagian besar dilakukan melalui riset pada anak usia sekolah. Bagaimana patogenesisnya, masih belum jelas benar. Kemungkinan besar adalah akibat derajat defisiensi yodium yang lebih ringan dibanding penyebab kretin, namun terjadi pada masa awal trimester kedua.¹⁹

Fenomena gunung es

Atas dasar itulah maka sesungguhnya pengaruh GAKY terhadap perkembangan otak merupakan "fenomena gunung es". Kretin endemik sebagai puncak gunung es, dengan prevalensi yang hanya berkisar 1-10%, namun di bawah permukaan air laut (di bagian yang tidak tampak) dan melibatkan populasi yang lebih besar, bisa sampai 30%, adalah populasi yang mengalami kerusakan otak yang lebih ringan. Djokomoeljanto¹ dengan tepat melukiskannya sebagai "*normals are not normal*" bagi populasi non-kretin di daerah defisiensi yodium berat. Sekilas mereka tampak normal-normal saja, namun setelah diperiksa dengan cermat ternyata terdapat gangguan yang sangat merugikan. Secara klinik, mereka disebut kretinoid, subkretin, atau kretin subklinis, walaupun istilah ini belum baku.²⁰

Kretin subklinis dapat dipandang sebagai bentuk ringan dari kretin endemik tipe nervosa, karena adanya defisiensi mental serta gangguan neuromotorik, walaupun dalam derajat yang lebih ringan.

Dengan mempelajari aspek klinik kretin endemik yang tidak berujud gambaran klinik tunggal (nervosa, miksedematosa, dan campuran), dapat dimengerti kalau bentuk yang ringan (*subtle*) mempunyai gambaran klinik yang samar, dan cenderung tidak khas.

Studi epidemiologik defisit kognitif dan psikomotorik akibat defisiensi yodium

Hadirin yang terhormat,

Gangguan otak yang lebih ringan (*minimal brain dysfunction*) akibat defisiensi yodium semasa fetus, secara epidemiologik bisa dilihat pada populasi non-kretin di daerah defisiensi yodium berat dan sedang. Rangkuman hasil-hasil studi menunjukkan adanya defek pada kapasitas mental dan psikomotorik, yang semuanya menggambarkan adanya kerusakan otak dalam derajat yang lebih ringan. Sehingga sangat tepat kalau defisiensi yodium dapat menimbulkan gangguan neuro-intelektual.¹⁸ Hal penting lainnya dari kasus-kasus ini adalah bahwa gangguan-gangguan tersebut ireversibel, mengingat hukum *once and only opportunity* dalam perkembangan otak.

Berbagai gangguan perkembangan kognitif dan psikomotorik yang timbul adalah *Developmental Quotient (DQ)* rendah, *Intelligence Quotient (IQ)* rendah (bergeser ke kiri, dan rata-rata individu kehilangan 13.5 points!), gangguan-gangguan dalam kemampuan visuo-spasial dan visuo-motorik, keterampilan dan kecekatan tangan (*manual dexterity*), fungsi perseptual, fungsi pendengaran sensori-neural, motivasi dan konsentrasi, perkembangan bahasa, dan gangguan pemrosesan informasi di otak (*central information processing*).²¹⁻²³

Bila diamati, mayoritas dari gangguan-gangguan di atas bersumber pada daerah korteks serebri. Sedangkan kelainan pada kretin endemik tidak hanya bersumber di daerah kortikal, tetapi juga subkortikal, ganglia basalis, dan sebagainya yang terlibat. Jadi, tampaknya memang daerah otak kortikal-lah yang paling menderita akibat defisiensi yodium masa fetal,²⁴ sehingga berakibat timbulnya hambatan perkembangan mental dan psikomotorik.

**Minimal
brain
dysfunction**

Rangkuman dari hasil studi lainnya menunjukkan fakta sebagai berikut. Terdapat studi yang membandingkan fungsi motorik anak-anak yang lahir dari ibu yang mendapat suntikan lipiodol dengan anak-anak dari ibu yang mendapat plasebo.²⁵ Kasus kretin tidak dimasukkan ke dalam studi ini. Hasilnya anak-anak yang lahir dari ibu yang mendapat suntikan lipiodol sebelumnya, lebih baik dalam mengerjakan tes yang membutuhkan kecepatan, keterampilan, dan ketelitian. Pada tes yang mengukur kekuatan otot dengan gerak kasar hasilnya tidak berbeda dengan kelompok plasebo. Studi lain mendapatkan gangguan perkembangan mental dan perseptual serta berbagai kemampuan motorik, khususnya keterampilan jari-jari tangan (*finger dexterity*).²² Juga dilaporkan timbulnya penurunan intelegensia pada anak-anak dengan defisiensi yodium sedang, namun fungsi motorik (koordinasi visuo-motorik dan keterampilan tangan) tidak terganggu.²⁶ Gambaran yang identik didapatkan pula dari hasil studi di Jawa Tengah,²⁷ akan adanya spektrum gangguan yang ditimbulkan oleh defisiensi yodium, mulai dari yang amat berat seperti infertilitas, abortus, lahir mati dan kematian neonatal dan kretin endemik, sampai derajat ringan berupa defisit motorik serta penurunan kemampuan mental, atau perkembangan motorik yang terganggu. Dengan pemberian minyak beryodium gangguan-gangguan tersebut dapat dicegah secara efektif. Gangguan intelektual pada daerah defisiensi yodium juga terdapat pada populasi non-kretin di China, namun dengan pemberian program yodisasi gagal untuk memperbaiki defisit tersebut secara sempurna. Diduga di samping faktor defisiensi yodium, juga ada faktor lain seperti pengaruh genetik dan pengaruh kehidupan desa (*rural effect*) yang ikut berperan.

Dari data di atas secara keseluruhan diperoleh simpulan bahwa gangguan fungsi mental serta neuromotorik

pada defisiensi yodium tidak hanya berujud kretin endemik saja (kretin endemik bukanlah fenomena yang "all or none") namun terdapat spektrum gangguan yang lebih luas yang manifestasi kliniknya kurang mencolok, yang memberikan gangguan potensial terhadap berbagai aspek kehidupan manusia, khususnya bila ditinjau dari sudut sumber daya manusia.

Pada kasus-kasus di atas, secara umum pemeriksaan neurologi klasik (motorik kasar, refleks fisiologik/patologik, nn.kraniales, dan sebagainya) menunjukkan hasil yang normal, untuk itu perlu dilakukan pemeriksaan neurologi yang lebih tajam untuk menangkap *soft neurological signs*. Pemeriksaan-pemeriksaan tersebut tercapak dalam instrumen '*neurobehavior*' bagi kasus-kasus *minimal brain dysfunction*. Di samping memerlukan keahlian khusus untuk memeriksa, seringkali harus dengan alat/teknologi seperti perangkat komputer. Kendala lainnya adalah bahwa pemeriksaan per kasus memerlukan waktu yang panjang. Sampai kini belum ada '*marker*' atau tanda-tanda yang patognomonik dari gangguan derajat ringan ini.

STUDI DI NGANTANG, JAWA TIMUR

Untuk meninjau akibat dari defisiensi yodium, telah disarankan oleh para pakar untuk melakukan penyelidikan atas fungsi psikomotorik di semua tingkatan usia, baik di daerah defisiensi maupun daerah telah-cukup yodium (*iodine-replete*). Bayi-bayi serta anak-anak usia prasekolah juga merupakan golongan yang sangat rentan terhadap GAKY sehingga hasilnya mungkin bermanfaat antara lain untuk surveilan. Salah satu kelompok umur yang penting adalah penyelidikan pada anak-anak di bawah usia 3 tahun.

Studi GAKY di Ngantang, Kabupaten Malang, Jawa Timur²⁴ menunjukkan bahwa prevalensi abortus, kelahiran prematur, kematian dini (*early death infant*), serta *transient neonatal hyperthyrotropinemia* (TNH) di daerah defisiensi lebih tinggi dibanding daerah telah-cukup yodium. Berdasarkan data ini, perlu ditekankan pentingnya program suplementasi yodium untuk mencegah efek yang buruk dari defisiensi yodium terhadap janin.

Hadirin yang terhormat,

***Tonus,
refleks
primitif dan
postural***

Hasil studi Studi Ngantang juga menunjukkan bahwa defisiensi yodium pada kehamilan berdampak buruk terhadap perkembangan tonus bayi, yaitu dapat menimbulkan hipotonia pada otot-otot ekstremitas maupun aksial pada bulan-bulan pertama post-natal. Dampak buruk ini juga terhadap perkembangan respons postural, walaupun perkembangan refleks primitifnya ternyata tidak ikut terpengaruh.

Profil perkembangan yang demikian mengarahkan pemikiran pada kerusakan otak yang terjadi pada trimester kedua atau ketiga kehamilan. Sangat mungkin, gangguan perkembangan pada serebelum mendasari timbulnya tanda-tanda tersebut.

Kadar TSH ibu hamil dan TSH neonatus yang tinggi merupakan faktor determinan dalam hubungannya dengan perkembangan tonus, refleks primitif dan postural pada bayi-bayi di daerah defisiensi yodium. Sedang untuk daerah telah-cukup yodium, faktor determinannya adalah gondok pada ibu hamil. Uraian ini menekankan pentingnya peran hormon tiroid baik pada ibu hamil maupun neonatus terhadap perkembangan integritas neurologik bayi. Lebih lanjut dapat dinyatakan, status hormon tiroid pada ibu hamil yang belum sepenuhnya normal di daerah telah-cukup yodium tampaknya berperan penting terhadap perkembangan bayi yang dilahirkannya.

Berdasarkan hasil-hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa untuk menentukan status yodium di suatu daerah hanya berdasarkan pemeriksaan pada populasi anak sekolah adalah tidak cukup. Sehingga **ibu hamil harus dipertimbangkan sebagai target yang penting dalam surveilan**. Di samping pemeriksaan palpasi kelenjar tiroid dan kadar UEI pada ibu hamil, maka pemeriksaan TSH baik pada ibu hamil maupun neonatus sangat penting untuk dipertimbangkan, mengingat risikonya terhadap perkembangan anak. Karena defisiensi yodium pada kehamilan terbukti berpengaruh buruk terhadap perkembangan integritas neurologik bayi, serta ternyata status yodium yang lebih baik pada ibu hamil berdampak yang lebih baik pula pada perkembangan bayinya, maka perlu ditekankan pentingnya program suplementasi yodium untuk mencegah pengaruh buruk defisiensi yodium selama kehamilan terhadap janin.

Hadirin yang saya hormati,

Dalam studi Ngantang juga diperlihatkan pengaruh defisiensi yodium pada kehamilan terhadap perkembangan anak umur 0-24 bulan. Pemeriksaan perkembangan dilakukan dengan menggunakan instrumen Van Wiechen. Ditemukan bahwa defisiensi yodium pada kehamilan berdampak buruk terhadap semua bidang perkembangan yaitu motorik halus, adaptasi, personal-sosial, komunikasi serta motorik kasar sepanjang umur 0 sampai 24 bulan. Profil keterlambatan anak-anak tersebut bersifat global, yaitu hampir semua anak mengalami keterlambatan di semua sektor. Profil yang demikian pada usia dini merupakan risiko terhadap timbulnya retardasi mental atau defisiensi mental di umur-umur selanjutnya. Simpulan ini juga didukung oleh adanya korelasi yang bermakna antara perkembangan tonus, refleks primitif dan postural yang mencerminkan integritas neurologik pada umur 0-2 bulan

**Perkembangan
bayi dan
anak**

dengan semua bidang perkembangan anak di usia 24 bulan.

Status yodium dan hormon tiroid yang lebih baik pada ibu hamil memberi dampak positif yaitu *performance* yang lebih baik pula pada semua bidang perkembangan. Fakta ini ditunjukkan oleh ibu hamil dan anak-anak di daerah cukup yodium. Perkembangan anak di daerah ini lebih baik dibanding dengan daerah defisiensi, walaupun belum sempurna. Ternyata perkembangan motorik kasar mereka berkembang lebih baik dibanding bidang-bidang perkembangan lainnya. Maka dapat dipikirkan bahwa perkembangan motorik kasar lebih rentan (*susceptible*) terhadap kecukupan yodium dibanding dengan perkembangan sektor lainnya. Atas dasar ini, tampaknya perkembangan motorik kasar bisa digunakan sebagai indikator klinik dini dalam rangka surveilan.

Di samping itu, mengingat evaluasi klinik merupakan hal yang sangat penting dalam program penanggulangan GAKY maka Studi Ngantang mengusulkan sebuah instrumen kewaspadaan klinik dini terhadap GAKY yang sederhana dan praktis. Instrumen ini merupakan instrumen tambahan, jadi harus digunakan bersama-sama dengan instrumen klinik yang sudah ada, demikian pula interpretasinya. Dengan cara ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan masyarakat bahwa lingkungannya mungkin (masih) mengalami masalah defisiensi yodium.

Hadirin yang terhormat,

Dalam kaitan dengan topik ini perlu ditekankan bahwa kendala-kendala seperti kondisi geografik, prasarana dan sarana transportasi, serta perkembangan ekonomi yang kurang baik dapat menjadi penghambat eliminasi defisiensi yodium di suatu daerah.

Maka perhatian yang lebih baik harus diberikan pada daerah-daerah yang secara geografik sulit, yaitu daerah yang terpencil dan terisolir serta daerah-daerah yang perkembangan ekonominya masih buruk. Di samping itu, sekali lagi ditekankan pentingnya melibatkan ibu hamil dalam program surveilan. Penting untuk dilakukan pemeriksaan gondok dan UEI serta skrining TSH pada ibu hamil di trimester kedua, mengingat risikonya terhadap perkembangan anak.

Studi Ngantang juga menunjukkan bahwa dengan melihat pola *neurodevelopment* anak dari umur 0–24 bulan tersebut, disimpulkan bahwa akibat defisiensi yodium pada kehamilan tidak mengenai suatu daerah tertentu yang spesifik di otak, namun pada daerah yang lebih luas. Daerah kortikal hemisferium serebri, sub-kortikal, serta serebelum merupakan bagian-bagian otak yang secara klinik berhubungan erat dengan profil perkembangan anak tersebut. Dengan mengamati spektrum perkembangan dari derajat berat sampai dengan ringan, tampak bahwa bila yodium cukup tersedia waktu hamil, perbaikannya mulai dari daerah non-kortikal.

**Korteks
serebri
paling
rentan**

Maka diduga daerah **kortikal hemisfer otak** merupakan daerah yang paling rentan (*vulnerable*) terhadap kerusakan akibat defisiensi yodium. Waktu *insult*-nya diduga adalah dalam trimester kedua dan ketiga kehamilan, dengan waktu kritis pada awal dan sepanjang trimester kedua. Baik hormon tiroid ibu maupun janin tampaknya mempunyai pengaruh yang penting selama kurun waktu tersebut. Maka dilihat dari berbagai segi, suplementasi yodium paling baik diberikan sebelum kehamilan.

Berikut ini adalah tabel yang menunjukkan derajat berat ringannya gangguan fungsi otak pada defisiensi yodium saat kehamilan. Kretin endemik merupakan defisiensi yodium derajat berat ditandai dengan gangguan fungsi otak baik daerah kortikal (bisu-tuli, perkembangan

motorik halus, adaptasi, serta bahasa) maupun non-kortikal (sikap berdiri dan waktu berjalan, spastisitas tungkai dan rigiditas). Daerah otak yang luas meliputi hemisfer otak, daerah subkortikal meliputi ganglia basalis, hipokampus, traktus piramidalis, *midbrain*, dan serebelum bisa bertanggung jawab terhadap gejala dan tanda kretin endemik.

Ringkasan tentang aspek perkembangan saraf pada bayi dan anak di daerah defisiensi yodium dan telah-cukup yodium, dibandingkan dengan temuan klinik pada kretin endemik

Derajat berat ringannya kerusakan otak akibat defisiensi yodium pada masa kehamilan			
Gambaran klinik	Gangguan berat (kretin endemik)	Gangguan sedang [†]	Gangguan ringan [‡]
Bisu-tuli	++++	-	-
Mata juling	++++	++	+
Lingkar kepala kecil	++	-	-
Pertumbuhan badan terganggu	+++	-	-
Perkembangan tonus terlambat	++++	++	+
Perkembangan refleks primitif terlambat	?	-	-
Perkembangan refleks postural terlambat	?	++	-
Pencapaian fungsi motorik kasar terlambat	++++	++	-
Tanda-tanda piramidal dan ekstrapiramidal	+++	-	-
Fungsi motorik halus dan adaptif terlambat	++++	++	+
Gangguan fungsi bahasa	++++	++	+

Berdasarkan temuan di daerah defisiensi yodium[†]; dan daerah telah-cukup yodium[‡]. (Bambang Hartono 2001)²⁴

Pada kretin endemik, dijumpai bahwa baik pada tipe nervosa atau miksedematosa, fungsi kortikal yang ditandai dengan abnormalitas fungsi mental adalah sangat terganggu, sedang pada daerah lain seperti fungsi motorik pada sebagian besar kasus, masih reversibel. Pada semua kretin kemampuan berjalannya terlambat, namun pada sebagian besar kasus dapat mengejar keterlambatannya (*catch up*) di kemudian hari. Bahkan kretin umumnya masih bisa bekerja dalam bidang pekerjaan yang sederhana.

Pada gangguan perkembangan otak yang ringan gangguan yang timbul mirip dengan di atas hanya dalam derajat lebih ringan. Anak-anak mengalami defisit kortikal (motorik halus, adaptasi, personal-sosial, dan fungsi bahasa) dan fungsi non-kortikal (lambatnya perkembangan tonus, refleks postural, dan perkembangan motorik kasar). Dicatat bahwa pada anak-anak ini perkembangan motorik kasar seperti duduk, merangkak, berdiri serta berjalan terlambat walaupun akhirnya dapat *catch up* di kemudian hari.

Jadi tampak bahwa perkembangan motorik kasar adalah reversibel sedang fungsi kognitif yang didukung oleh daerah korteks serebri, tetap ireversibel.

Berangkat dari data ini, dapat disimpulkan bahwa pengaruh defisiensi yodium selama kehamilan tidak berpengaruh pada bagian otak tertentu saja, tetapi mencakup daerah otak yang lebih luas yaitu hemisfer, non-hemisfer, serta serebelum. Spektrum gangguan perkembangan ini, dari ringan sampai berat akibat defisiensi yodium, menunjukkan bahwa perbaikan fungsi otak karena masukan yang cukup yodium dimulai dari daerah non-kortikal. Diduga perkembangan daerah kortikal merupakan daerah yang sangat rentan akibat defisiensi yodium. Berdasarkan hal-hal tadi maka pemberian yodium sebaiknya pada sebelum kehamilan atau wanita usia subur.

RINGKASAN

Defisiensi yodium saat kehamilan dapat melahirkan kretin endemik serta gangguan kognitif dan psikomotorik yang bersifat menetap. Namun kerusakan ini dapat dicegah hanya dengan memberikan masukan yodium yang cukup pada menu makanan sehari-hari selama kehamilan.

Kretin endemik merupakan bentuk kerusakan otak derajat berat (*major brain damage*) akibat defisiensi yodium selama kehamilan. Manifestasi klinik secara klasik adalah kretin nervosa, miksedematosa, atau campuran keduanya. Patogenesisnya adalah akibat hipotiroidisme maternal dan fetal yang mempengaruhi perkembangan otak janin. Namun kretin endemik bukanlah fenomena yang *all or none*. Terdapat spektrum gangguan perkembangan otak dari ringan ke berat, sesuai dengan derajat defisiensi yodium selama hamil, serta kapan waktu *insult*-nya. Manifestasi klinik bentuk yang lebih ringan (*minimal brain damage*) disebut subkretin, walaupun istilah ini belum secara luas digunakan. Gangguan perkembangan yang timbul meliputi bidang neuro-intelektual, yaitu kapasitas mental subnormal, gangguan psikomotor, dan gangguan pendengaran subklinik. Makin ringan defisiensi yodium makin ringan pula gangguan yang timbul, namun semuanya ireversibel.

Karena pentingnya peran yodium serta hormon tiroid pada perkembangan otak, maka program penanggulangan GAKY perlu mengupayakan kecukupan yodium khususnya pada kelompok risiko tinggi termasuk ibu hamil. Untuk itu cara yang paling aman bagi perkembangan otak adalah bila yodium diberikan pada wanita sebelum hamil atau wanita usia subur. Cara yang terbaik untuk menyediakan yodium secara terus-menerus, adekuat dan fisiologis adalah dengan melalui yodisasi garam. Tepatlah

apa yang disampaikan oleh WHO, bahwa kerusakan otak akibat defisiensi yodium merupakan "yang terbesar, yang utama, namun bisa dicegah dengan biaya yang paling murah".

Pemberian kapsul minyak beryodium bisa digunakan pada kondisi-kondisi tertentu seperti kondisi geografi yang sulit atau adanya problem logistik. Kata kunci dalam program penanggulangan GAKY adalah pendekatan multidisipliner, termasuk dalam esesmen, komunikasi, perencanaan, dukungan politis, pemantauan maupun evaluasinya.

Hadirin yang saya muliakan,

Perkenalkan saya pada kesempatan ini menyampaikan pesan kepada para staf pendidik muda dan para mahasiswa kedokteran. Anda adalah penerus dari apa yang telah kami rintis dan perjuangkan, khususnya dalam bidang penanggulangan defisiensi yodium. Bidang ini sangat relevan bagi pengabdian Saudara di masa mendatang, mengingat defisiensi yodium diproyeksikan akan selalu menjadi masalah kesehatan. Bidang ini merupakan bidang ilmu yang sangat menarik karena melibatkan banyak bidang ilmu kedokteran. Sedang di bidang ilmu penyakit saraf, defisiensi yodium menyangkut bidang neurologi perkembangan, neurologi perilaku, dan neurologi sosial. Saya menunggu perjuangan Saudara untuk mengangkat rakyat kita dari defisiensi yodium, yang jelas-jelas mengakibatkan kebodohan dan kecacatan.

PUJI SYUKUR

Sebelum mengakhiri pidato pengukuhan ini, perkenankan saya menggunakan kesempatan emas ini untuk sekali lagi memanjatkan puji syukur ke hadirat Tuhan atas berkat luar biasa yang telah dicurahkan bagi saya dan keluarga. Limpahan karunia ini sungguh tak ternilai.

UCAPAN TERIMA KASIH

Rasa terima kasih saya sampaikan kepada Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini Menteri Pendidikan Nasional atas kepercayaan dan kehormatan yang diberikan kepada saya untuk memikul tugas sebagai Guru Besar dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf. Saya mohon rahmat, kuasa dan kasih Tuhan guna menolong dan menguatkan saya.

Kepada yang terhormat Prof. Ir. Eko Budihardjo, M.Sc., Rektor/Ketua Senat Universitas Diponegoro yang telah menyetujui dan mengusulkan kenaikan jabatan ke Guru Besar ini, saya sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada Sekretaris Senat Prof. dr. Soebowo, Sp.PA(K), saya juga menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala dorongan dan bantuannya. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Prof. Dr. Sudharto P. Hadi, MES, Prof. Dr. Ir. Y.S. Darmanto, M.Sc dan saudara-saudara Anggota Senat lainnya, serta Dewan Guru Besar. Demikian pula kepada Prof. dr. Kabulrachman, Sp.KK(K) sebagai Dekan/Ketua Senat Fakultas Kedokteran, para Pembantu Dekan, Anggota Senat dan Dewan Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kepada dr. Gatot Soeharto, M.Kes, MMR, Direktur Utama RS. Dr. Kariadi beserta Staf Direksi dan karyawan, saya ucapkan terima kasih atas kerja samanya yang baik.

Kepada dr. M. Noerjanto, Sp.S(K) mantan Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNDIP/RS Dr. Kariadi, saya menyampaikan terima kasih atas persetujuan dan pengusulan saya sebagai Guru Besar pada waktu itu. Kepada dr. Soedomo Hadinoto, Sp.S(K), terima kasih pula saya sampaikan. Saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya

kepada semua Staf Pengajar di Bagian Neurologi, khususnya kepada dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K) yang telah banyak mendorong saya hingga saya mendapat jabatan Guru Besar. Beliau juga telah banyak membantu mengerjakan tugas-tugas yang saya emban di Bagian Neurologi.

Secara khusus saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada Prof. Dr. dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, Sp.PD-KEMD. Beliau telah membimbing saya dalam banyak hal yang tidak mungkin saya ungkapkan satu per satu dalam kesempatan ini. Beliau yang membuka cakrawala pikiran saya akan kaitan yodium dan perkembangan otak. Beliau pembimbing karya akhir saya untuk mendapat gelar Spesialis Ilmu Penyakit Saraf dengan melakukan studi tentang kretin endemik di Blitar Jawa Timur tahun 1989. Beliau juga menjadi promotor saya dan mengantarkan saya dalam mencapai gelar doktor di Vrije Universiteit Amsterdam di tahun 2001. Beliau jualah pendorong utama saya untuk memperoleh jabatan Guru Besar ini. Tiada kata pilihan yang tepat untuk melukiskan rasa syukur saya kepada Tuhan, sebab Tuhan telah mengirim seorang pembimbing yang begitu baik kepada saya.

Terima kasih saya sampaikan pula kepada Prof. Dr. AJP. Veerman di Bagian Pediatri, Dr. Charles Njiokiktjien Ph.D di Bagian Neuropediatri, Leo de Sonnevill Ph.D di Bagian Statistik Vrije Universiteit, Amsterdam, Negeri Belanda. Beliau semua adalah promotor dan ko-promotor serta pembimbing saya selama saya belajar di Vrije Universiteit, sampai saya memperoleh gelar doktor.

Kepada Prof. dr. Moeljono S. Trastotenojo, Sp.A(K) dan Prof. Dr. dr. R. Hariyono, Sp.A(K), saya ucapkan terima kasih yang mendalam. Beliau berdua yang membuka wawasan saya mengenai neuropediatri dan neurologi perkembangan, sub-bidang ilmu yang saya tekuni dan sangat mempengaruhi karier saya. Terima kasih juga saya

sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Imam Parsudi, Sp.PD-KGH yang telah banyak membina saya dalam ilmu dan strategi pendidikan di Fakultas Kedokteran. Kepada semua Teman Sejawat di Laboratorium GAKY, Pusat GAKY serta Tim GAKY UNDIP, saya juga berterima kasih atas kerja samanya yang baik selama ini.

Penghargaan dan terima kasih saya sampaikan kepada Prof. dr. Jusuf Misbach, Sp.S(K) FAAN dari Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, dan Prof. Dr. dr. Suroto, Sp.S(K) dari Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, yang telah banyak mendukung proses pengusulan saya sebagai Guru Besar.

Terima kasih saya ucapkan kepada anggota *Peer Group Reviewer* yang diketuai oleh Prof. dr. Sigit Murjono, PAK, dengan sekretaris Prof. dr. Soebowo, Sp.PA(K), serta para anggotanya masing-masing Prof. Dr. dr. RRJ. Sri Djokomoeljanto, Sp.PD-KEMD, Prof. Dr. dr. Suharyo Hadisaputro, Sp.PD-KTI, Prof. Drs. Y. Warella, MPA, Ph.D, Prof. Dr. Lachmudin Sya'rani dan Prof. Drs. Soedjarwo. Terima kasih atas koreksi dan saran terhadap naskah pidato saya, sehingga dapat diterbitkan dan dapat saya bacakan pada hari ini.

Ungkapan terima kasih kami tujukan kepada semua Teman Sejawat saya di Bagian Neurologi yang disibukkan kegiatannya oleh acara pengukuhan ini, khususnya dr. Dani Rahmawati, Sp.S, dan para residen Neurologi yang telah banyak membantu saya dalam kelancaran rangkaian acara pengukuhan ini.

Kepada para guru saya mulai dari Taman-Kanak-Kanak di RC Surakarta dan Grobogan Purwodadi, Sekolah Dasar di Menden dan Jepon Kabupaten Blora, guru-guru saya di SMP dan SMA Negeri Cepu, dan guru-guru saya di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Tanpa

para beliau, saya tidak mungkin berdiri di sini untuk membacakan pidato pengukuhan ini. Jasanya sungguh besar terhadap karier hidup saya.

Kepada para pasien yang telah saya periksa, saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya. Kehadiran Saudara menyatu dalam nurani, perasaan, pikiran dan keterampilan saya dalam menghayati kehidupan sebagai seorang dokter klinikus. Tanpa Saudara semua, mustahil saya dapat mengucapkan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar ini.

Rasa kasih-sayang, hormat, dan penghargaan saya yang tulus bagi almarhum ayah dan ibu saya (bapak dan ibu Hadi Purnomo) dan juga almarhum ayah mertua dan ibu mertua (bapak dan ibu Leo Hariandja). Kasih sayangmu menyiram jiwa, melekat di sanubari saya, dan tetap menjadi sumber kekuatan bagi saya.

Kepada isteriku Helena Hariandja, anak-anakku Yosi Nur Mahardika dan Viola Maharani. Cinta, kasih, sayang, dorongan dan kehangatan keluarga yang senantiasa saya rasakan merupakan atmosfer yang tiada duanya bagi saya dalam meniti karier. Betapa banyak pengorbanan yang telah kalian berikan demi mendukung kesehatan serta karier saya. Rasanya kata-kata ungkapan terima kasih saya tidak akan mungkin mampu mewakili betapa bangga hati dan jiwa saya terhadap kalian.

Akhirnya saya ucapkan terima kasih dan penghargaan kepada semua hadirin yang terhormat, yang telah meluangkan waktu serta dengan sabar mengikuti upacara pengukuhan ini sampai selesai. Semoga apa yang disampaikan hari ini bermanfaat, dan semoga Tuhan menyertai kita. Amin.

DAFTAR PUSTAKA

1. *Djokomoeljanto R.* The effect of severe iodine deficiency: a study on a population in Central Java Indonesia. Doctoral dissertation, Diponegoro University, Semarang, Indonesia, 1974.
2. *Hetzel BS.* The story of iodine deficiency; an international challenge in nutrition. Oxford/Delhi: Oxford University Press, 1989: 1-236.
3. *WHO/UNICEF/ICCIDD.* Assessment of IDD and monitoring their eliminations. WHO/NHD/01.1, 1999.
4. *Hetzel BS.* Introduction: The nature and magnitude of the IDD. In Hetzel (ed). Towards the global elimination of brain damage due to iodine deficiency. New Delhi: Oxford Univ Press, 2004: 422-36.
5. *Hetzel BS.* Iodine Deficiency Disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983; 2: 1126-9.
6. *WHO/UNICEF/ICCIDD.* Iodine and health. A statement by the WHO. WHO/NUT/94.4.
7. *Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM.* Maternal-fetal transfer of thyroxin in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med 1989; 321: 13-6.
8. *Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Calvo R, et al.* Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats: the role of the maternal transfer of thyroxin. Am J Clin Nutr Suppl 1993; 57: 280S-5S.
9. *Boyages SC, Halpern JP.* Endemic cretinism: toward a unifying hypothesis. Thyroid 1993; 3: 59-69.
10. *Choufoer JC, et al.* Endemic goiter in Western New Guinea: II. Clinical picture, incidence and pathogenesis of endemic cretinism. J Clin Endocrinol Metab 1965; 25: 385-402.
11. *Buttfield IH, Hetzel BS.* Endemic cretinism in Eastern New Guinea. Aust Ann Med 1969; 18:217.
12. *Halpern IP et al.* The neurology of endemic cretinism. Brain 1991, 114:825-841.
13. *Rajatanavin R, et al.* Endemic cretinism in Thailand: a multidisciplinary survey. Eur J Endocrinol 1997; 137: 349-55.

14. *Delange F.* Endemic cretinism: an overview. In Delong GR, et al (eds). Iodine and the brain. New York: Plenum Press, 1989:219.
15. *DeLong R, Tai M, Xue-Yi C, et al.* The neuromotor deficit in endemic cretinism. In Stanbury JB (ed). The Damaged Brain of Iodine Deficiency. New York: Cognizant Comm Corp. 1994: 9-13
16. *Porterfield SP, Hendrich CE.* The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development—current perspectives. *Endocrine Rev* 1993; 14: 94-106.
17. *DeLong R.* Neurological involvement in iodine deficiency disorders. In Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB (eds). The prevention and control of iodine deficiency disorders. Amsterdam: Elsevier Sci Publ 1987:49-63.
18. *Delange F.* The role of iodine in brain development. *Proc of Nutr Soc*, 2000: 59: 75-9.
19. *Bambang-Hartono, Djokomoeljanto R.* The minimal brain dysfunctions in iodine-deficient area. Abstract. Presented at the 10th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Beijing, 1994.
20. *Ma T, Wang YY, Wang D, et al.* Neuropsychological studies in iodine deficiency areas in China. In: Delong GR, Robbin J, Condliffe PG (eds). Iodine and the brain. New York: Plenum Press, 1989: 259-63
21. *Bleichrodt N, Garcia I, Rubio C, et al.* Developmental disorders associated with severe iodine deficiency. in: Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB (eds). The prevention and control of iodine deficiency disorders. Amsterdam: Elsevier, 1987: 65-84.
22. *Bleichrodt N, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, et al.* Iodine deficiency: implications for mental and psychomotor development in children. In: DeLong GR, Robbin J, Condliffe PG (eds). Iodine and the brain. New York: Plenum Press, 1989: 269-87.
23. *Bambang-Hartono, Djokomoeljanto R.* The information processing of the learning-disabled children in iodine-deficient area. Abstract. Presented at the 10th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Beijing, 1994.
24. *Bambang-Hartono.* The influence of iodine deficiency during pregnancy on neurodevelopment from birth to two years. Doctoral thesis. Amsterdam: Vrije Universiteit, 2001.

25. Connolly KJ, Pharoah POD. Subclinical effects of iodine deficiency: Problems of assessment. In Stanbury JB (ed). The damaged brain of iodine deficiency. New York: Cognizant Comm Corp; 1994: 27-35
26. Muzo S, Leiva L, Carrasco D. Influence of a moderate iodine deficiency upon intellectual coefficient of schoolage children. In: Medeiros-Neto G, Maciel RMB, Halpern A (eds). Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism. Sao Paulo: ACHE, 1986: 40-5.
27. Dulberg EM. An evaluation of the effectiveness of iodized oil injections in preventing endemic cretinism and milder developmental delay. Thesis. New York: The Faculty of Medicine, Columbia University, 1987.

PENJELASAN ISTILAH MEDIK KE BAHASA POPULER

ataksik	= cara berjalan tidak stabil karena sistem pengendalian motorik otak terganggu
embrio	= sebutan bagi janin sejak pembuahan sampai umur kehamilan 3 bulan
fetus	= sebutan bagi janin setelah berumur kurang lebih 3 bulan
diplegia spastika	= kelemahan dan kekakuan anggota gerak akibat rusaknya jaras-jaras di otak
hipotonia	= kekenyalan/tegang otot berkurang
hormon tiroid	= hormon yang diproduksi oleh kelenjar gondok, fungsi utamanya adalah bagi pertumbuhan dan perkembangan
insult	= saat suatu proses terjadi
etiopatogenesis	= penyebab sampai proses menjadi sakit
eutiroid	= fungsi hormon tiroid normal
gangguan kongenital	= cacat/gangguan sejak lahir
ganglia basalis	= bagian otak untuk mengkoordinasikan gerakan
goitrogen	= bahan-bahan yang merangsang timbulnya gondok

gondok	= pembesaran kelenjar tiroid, yang terletak di leher bagian depan
hemisfer otak	= belahan otak, kanan dan kiri
hipokampus	= bagian otak yang penting bagi fungsi memori
hipotiroidisme	= manifestasi klinik akibat berkurangnya kadar hormon tiroid
<i>iodine-induced hyperthyroidism</i>	= kelebihan hormon tiroid yang dipicu oleh pengaruh yodium
ireversibel	= menetap, tidak bisa pulih
klonus	= getaran otomatis yang abnormal pada tungkai akibat kerusakan otak
korteks serebri	= lapisan luar otak
mielinasi	= proses terbungkusnya serabut saraf dengan mielin sewaktu pertumbuhan otak
migrasi	= berpindahnya sel-sel yang sedang tumbuh menuju tempatnya yang tetap
multiplikasi neuronal	= sel neuron otak berlipat ganda pada fase pertumbuhan otak
neonatus	= sebutan bagi bayi baru lahir sampai umur 1 bulan
<i>neurodevelopment</i>	= perkembangan sistem saraf
neuropatologi	= rusaknya organ atau bagian-bagian sistem saraf
<i>once and only opportunity</i>	= hukum perkembangan otak, sekali bagian otak terbentuk tidak bisa direvisi kembali, walaupun keliru
refleks plantaris	= refleks abnormal pada tungkai, tanda rusaknya otak bila ditemukan pada usia dewasa
refleks postural	= gerak otomatis pada bayi yang bertujuan untuk melatih sikap dan perlindungan
refleks primitif	= gerak otomatis pada bayi yang bertujuan untuk bertahan hidup
retardasi mental	= lemah mental, kecerdasan sangat rendah

rigiditas	= bila otot berkontraksi, gerakannya kaku dan patah-patah
sel glia	= sel penyokong neuron pada otak
serebelum	= otak kecil
sistem piramidalis	= jaras motorik dari otak yang mengatur pergerakan tubuh
spastik	= otot-otot kaku
strabismus	= mata juling
TNH	= <i>transient neonatal hyperthyrotropinemia</i> , kenaikan sepintas TSH pada bayi baru lahir
TRH	= hormon yang diproduksi hipotalamus, kerjanya mempengaruhi produksi TSH dan hormon tiroid
TSH	= hormon yang diproduksi oleh hipofisis untuk merangsang produksi hormon tiroid
UEI (<i>Urinary Excretion of Iodine</i>)	= kadar yodium dalam urine

RIWAYAT HIDUP

I. DATA PRIBADI

1. Nama : Bambang Hartono, Dr. dr, Sp.S(K)
2. NIP : 130 701 411
3. Tempat dan tanggal lahir : Purwodadi, 12 Desember 1952
4. Agama : Kristen Protestan
5. Alamat : Jl. Nangka Barat No. 5 Semarang
6. Isteri : Helena Hariandja
7. Anak-anak :
 1. Yosi Nur Mahardika
(Mahasiswa Fakultas Teknik Elektro UNDIP)
 2. Viola Maharani
(Mahasiswi Fakultas Kedokteran UNDIP)

II. PENDIDIKAN FORMAL

1. SD Japon, Kabupaten Blora, lulus tahun 1964
2. SMP Negeri Cepu, Kabupaten Blora, lulus tahun 1967
3. SMA Negeri Cepu, Kabupaten Blora, lulus tahun 1970
4. Dokter Umum, Fakultas Kedokteran UNDIP, Semarang, lulus tahun 1978
5. Dokter Ahli (Pakar) Ilmu Faal, Ikatan Ahli Ilmu Faal Indonesia, Jakarta, lulus tahun 1982
6. Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNDIP, Semarang, lulus tahun 1989
7. Konsultan Saraf Anak dan Perkembangan Anak, Kolegium Neurologi Indonesia, Jakarta, lulus tahun 1995
8. Doktor dalam ilmu kedokteran, Vrije Universiteit, Amsterdam, Belanda, lulus tahun 2001

III. PENDIDIKAN TAMBAHAN

1. Program Akta Mengajar Lima, Dikti, DepDikBud RI, 1980
2. Kursus Pemanfaatan Media dalam Pendidikan Tinggi, Jakarta, 1981
3. Kursus Pengembangan Kurikulum, Jakarta, 1983
4. Kursus Evaluasi bagi Mahasiswa, UNDIP, 1984
5. Kursus *Problem-Based Learning*, Malang, 1989
6. *Course of The Rationale of Problem-Based Learning* – Limburg University, Maastricht, Holland, 1990
7. *The summer course of Problem-Based Learning – Student's Assessment*, Limburg University, Maastricht, Holland, 1991
8. *Course on "Algemeene Coschaap"*, Vrije Universiteit, Amsterdam, Holland, 1991
9. *Training workshop on curriculum planning, assessment and evaluation*, FK UNDIP 1992
10. Kursus Evaluasi Program Pendidikan, FK UNDIP, 1994
11. Kursus Pengembangan Buku Pegangan Kuliah Mahasiswa, UNDIP, Semarang 1995
12. Pelatihan Penulisan Bahan Ajar Mandiri – FK UNDIP, 1997
13. *Course on Neurofeedback* – Victoria BC dan Montreal, Canada, 2003

IV. DAFTAR KEPANGKATAN

- | | | |
|----------------------|---------|--------------------|
| 1. Penata Muda | (III/a) | TMT 1 April 1980 |
| 2. Penata Muda Tk. I | (III/b) | TMT 1 Oktober 1982 |
| 3. Penata | (III/c) | TMT 1 April 1985 |
| 4. Penata Tk. I | (III/d) | TMT 1 Januari 1990 |
| 5. Pembina | (IV/a) | TMT 1 April 1994 |
| 6. Pembina Tk.I | (IV/b) | TMT 1 Januari 2001 |

V. JABATAN FUNGSIONAL

- | | |
|------------------------|---------------------|
| 1. Asisten Ahli Madya | TMT 1 April 1980 |
| 2. Asisten Ahli | TMT 1 Oktober 1982 |
| 3. Lektor Muda | TMT 1 April 1985 |
| 4. Lektor Madya | TMT 1 Januari 1990 |
| 5. Lektor Kepala Madya | TMT 1 April 1994 |
| 6. Lektor Kepala | TMT 1 Januari 2001 |
| 7. Guru Besar | TMT 1 Desember 2004 |

VI. JABATAN STRUKTURAL

1. Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP tahun 1995-1997
2. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP tahun 2000-2004
3. Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP tahun 2004 - sekarang

VII. KEANGGOTAAN / KEPENGURUSAN PROFESI

1. Anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI) tahun 1978 - sekarang
2. Anggota Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) tahun 1989 – sekarang
3. Bendahara umum Ikatan Alumni UNDIP tahun 1992-1994
4. Pemimpin Usaha Majalah Kedokteran Diponegoro, tahun 1995-1998
5. *"Corresponding member Latin American Thyroid Society"* tahun 1998- sekarang
6. Anggota Tim Medis YPAC Cabang Semarang, tahun 1998- sekarang
7. Anggota *"The New York Academy of Sciences"*, tahun 1999 – sekarang

8. Anggota "*The European Society of Child Neurology*", tahun 2000 - sekarang
9. Ketua PERDOSSI Cabang Semarang tahun 2000-2003
10. Pengurus Tim GAKY UNDIP tahun 2000-sekarang
11. Pengurus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) Cabang Semarang 2000-2004
12. Tim akreditasi IDI Wilayah Jateng 2001- 2004
13. Dewan Redaksi Jurnal Gangguan Akibat Kurang Yodium (GAKY) Indonesia tahun 2001 – sekarang
14. Anggota Tim penyusunan booklet GAKY tahun 2002 - sekarang
15. Pengurus Kelompok Studi Neurologi Anak - Perkembangan Anak Pengurus Pusat PERDOSSI tahun 2003 - sekarang
16. Pengurus Kelompok Studi Neurobehavior Pengurus Pusat PERDOSSI tahun 2003 - sekarang
17. Pengurus Pusat Perhimpunan Penanggulangan Epilepsi Indonesia (PERPEI) tahun 2003 - sekarang
18. Ketua Asosiasi Alzheimer Indonesia (AAZI) Wilayah Jawa Tengah tahun 2003 - sekarang
19. Anggota Dewan Pakar Pengurus Pusat AAZI tahun 2003 – sekarang
20. Anggota Kolegium Neurologi Indonesia tahun 2003 - sekarang
21. Ketua Bidang Pengembangan Profesi & CME Pengurus Pusat PERDOSSI tahun 2003 - sekarang
22. Ketua Panitia Penyelenggara Kongres "*ASEAN Neurological Association (ASNA)*" bulan Juli 2005 di Jakarta

VIII. PENGHARGAAN

1. Mahasiswa Teladan UNDIP – 1976 (Dari Menteri P&K)
2. Dokter lulusan terbaik pada Wisuda ke-86, FK UNDIP - 1978 (Dari Dekan FK UNDIP)
3. Dosen Teladan UNDIP 1992 (Dari Rektor UNDIP & MenDikBud)
4. Penulisan dan pemanfaatan serta pelayanan obat generik berlogo Kota Semarang tahun 2000 (Dari Walikota Kodya Semarang)
5. Paper & penelitian terbaik dalam *The 4th Biennial Convention of the Asean Neurological Association (ASNA)* – tahun 2001 (Dari ASNA)
6. Satya Lencana Karya Satya – tahun 2002 (Dari Presiden RI)
7. Pengabdian pada UNDIP selama 25 tahun secara terus menerus – tahun 2004 (Dari Rektor UNDIP)

IX. DAFTAR KARYA ILMIAH

A. ARTIKEL

1. *"The genetic and developmental aspect of Charcot-Marie-Tooth Type 1-X disease"*, Media Medika Indonesiana, 2004
2. Faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian autisme, Media Medika Indonesiana, 2004
3. Perbedaan faktor risiko dan berbagai fungsi dasar antara CP tipe hemiplegik dengan tipe diplegia spastika, Media Medika Indonesiana, 2004
4. *"The influence of iodine deficiency during pregnancy on the development of tone, and primitive and postural reflexes"*, Neurona, 2004
5. Diagnosis cepat demensia tipe kortikal (AD) dan subkortikal dengan QED, Berkala Neurosains, 2004
6. Perkembangan terapi pada demensia Alzheimer, Berkala Neurosains, 2004
7. Persepsi ibu dalam pengasuhan anak hiperaktif di usia pra-sekolah, Media Medika Indonesiana, 2003
8. *Vascular dementia update and clinical management*, Neurona, 2003
9. Aspek neurologik dari kesulitan belajar spesifik, Neurona, 2003
10. *"Comparison between maternal thyroid status and the subsequent outcomes of pregnancy in an iodine-deficient and iodine-replete area"*, Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies, 2003
11. *"Vascular dementia update"*, Naskah lengkap Simposium Stroke: Pengelolaan komprehensif, Semarang, 2003
12. Perbedaan pengaruh pengobatan monoterapi fenitoin dan karbamasepin terhadap memori penderita epilepsi grand mal, Jurnal Epilepsi, 2003
13. Etiologi dan patologi autisme, Naskah lengkap Seminar dan Pelatihan Rehabilitasi Medik, Semarang, 2002
14. Terapi medikamentosa pada anak dengan gangguan berbahasa dan berbicara, Naskah lengkap Simposium *"Child who does not speak"*, Semarang, 2002
15. Terapi medikamentosa pada hiperaktif, Naskah lengkap Simposium Gangguan Pemusatan Perhatian dan Hiperaktif, Semarang, 2002

16. Penatalaksanaan stroke terkini, Naskah lengkap Simposium Stroke, Kudus, 2002
17. *"Cognitive problems in elderly; the recent concept and approach"*, Naskah lengkap Temu Regional Neurologi Jateng-DIY, Ambarawa, 2002
18. *"Battling depression in rheumatics patients"*, Naskah lengkap Simposium *"New Insight into Coxib Therapy"*, Semarang, 2002
19. Ciri-ciri & penanganan anak hiperaktif, Naskah Lengkap Seminar Kiat mengoptimalkan EQ dan pengenalan dini gangguan pada anak, Kudus, 2002
20. Perkembangan fetus dalam kondisi defisiensi yodium dan cukup yodium, Jurnal GAKY Indonesia, 2002
21. Mekanisme terjadinya kretin, Naskah lengkap Seminar Gangguan Tumbuh Kembang karena GAKY, Surakarta, 2001
22. Neurobehavior dan neurososial pada epilepsi, Naskah lengkap Simposium Peningkatan kualitas hidup penyandang epilepsi, Semarang, 2001
23. *"How to diagnose very mild form of endemic cretinism"*, Naskah lengkap Seminar *"Strategy for elimination of endemic cretinism"*, Yogyakarta, 2001
24. Autisme infantil, Naskah lengkap Temu karya pengenalan dini dan penanggulangan autisme, Semarang 2001
25. Problem umum, patofisiologi dan diagnosis demensia, Naskah lengkap Simposium *"Dementia & Parkinson Update"*, Semarang, 2001
26. Evaluasi neuropsikologik pada epilepsi, Naskah lengkap Simposium Epilepsi, Semarang, 2001
27. *The medical aspect of infantile autism. The Indonesian Medical Journal*, 1998
28. *Management of learning disorders using neuropsychological approach. Journal of Remedial Teaching and Rehabilitation*, 1994
29. *The role of neurological assessment in the learning disabled children. Journal of Remedial Teaching and Rehabilitation*, 1993
30. *Epilepsy and cognitive function*. Majalah Kedokteran Diponegoro, 1993
31. *Juvenile myoclonic epilepsy. A case report, Neurona*, 1992
32. *The impacts of the subclinical epileptical waves in EEG recording on the learning process, Pharos Bull*, 1991

33. *The neurological assessment of the high risk infants and children 0-3 years of age using DDST and Milani Comparetti's battery*, InfoMed Bull, 1991
34. Prinsip pengelolaan "*minimal brain damage*", Majalah Kedokteran Diponegoro, 1990
35. Peran serta ibu dalam deteksi dini *Cerebral Palsy*, Majalah Kedokteran Diponegoro, 1987

B. BUKU

1. Masalah-masalah dalam perkembangan psikomotor, SUYI Publ Indonesia-Diponegoro Univ Press, 2003
2. Masalah-masalah neurobehavior pada autisme infantil, Diponegoro Univ Press, 2002
3. Aspek Neurologik Autisme Infantil, Diponegoro Univ Press, 2002
4. *The influence of iodine deficiency during pregnancy on neurodevelopment from birth to two years*, Diponegoro Univ Press, 2001
5. *Hypothyroidism and Minimal Brain Damage*, Diponegoro Univ. Press, 1996
6. *Minimal brain damage due to iodine deficiency disorders* Diponegoro Univ Press, 1996
7. *The spectrum of developmental brain hemisphere dysfunction in an iodine-deficient area*, Diponegoro Univ Press, 1993
8. *Learning problems and minimal brain dysfunction: An introduction. A book for teachers and parents*, Diponegoro Univ Press, 1991
9. *Learning problems due to the minimal brain dysfunction*, Diponegoro Univ Press, 1991
10. Nyeri sebagai simtom dari epilepsi, Diponegoro Univ Press, 1991
11. Pengelolaan gangguan gerak pada anak, Diponegoro Univ Press, 1987
12. Problem nyeri kepala pada anak, Diponegoro Univ Press, 1987

X. PRESENTASI NASIONAL

1. Patofisiologi dan diagnosis MCI (MUNAS AAZI – 2003, Yogyakarta)
2. Aspek Neurologik Kesulitan Belajar (KONAS V PERDOSSI- 2003, Denpasar)
3. *Vascular Dementia Update & Clinical Management* (KONAS V PERDOSSI- 2003, Denpasar)

4. *Clinical approach of neurodevelopmental disorders* (The Indonesian Course in Genetic Counseling-2003, Semarang)
5. *Dementia: General aspect, pathophysiology and diagnosis* (Temu Ilmiah Nasional I & Konker III PERGEMI – 2002, Semarang)
6. *Patogenesis Demensia Alzheimer & Multi Infark* (Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) / Mukernas PERDOSSI-2001, Padang)
7. *Outcome of children born from mothers in an iodine deficient areas* (Pertemuan Ilmiah Nasional GAKY- 2001, Semarang)
8. *Perkembangan motorik halus, adaptasi, dan personal sosial pada anak umur 0-2 tahun di daerah defisiensi dan daerah telah-cukup yodium* (KONAS V PERKENI 2000, Bandung)
9. *Perkembangan motorik kasar pada anak umur 0-2 tahun di daerah defisiensi dan daerah telah-cukup yodium* (KONAS V PERKENI 2000, Bandung)
10. *The pattern of child development from birth until 2 years of age in an iodine-deficient and iodine-replete area* (KONAS V PERKENI 2000, Bandung)
11. *Peran iptek dalam pembangunan jangka panjang tahap II* (Seminar Nasional Ikatan Alumni UNDIP 1992- Semarang)

XI. PRESENTASI INTERNASIONAL

1. *The pattern of child development from birth until 2 years of age in an iodine-deficient and iodine-replete area* (The 12th Asia-Oceania Congress of Endocrinology – 2002, Taipei, Taiwan)
2. *Iodine deficiency: Spectrum of the brain damage* (The 12th Asia-Oceania Congress of Endocrinology – 2002, Taipei, Taiwan)
3. *The influence of iodine deficiency during pregnancy on tone, primitive and postural reflexes development* (The 4th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association -2001, Kuala Lumpur, Malaysia)
4. *Tone, postures and reflexes development in an iodine-deficient and iodine-replete area* (The 10th Congress of Asean Federation of Endocrine Societies – 2000, Bangkok, Thailand)
5. *The cognitive aspects of oxcarbazepine and phenytoin in the epileptic patients* (The 10th Asian and Oceanian Congress of Neurology – 2000, Manila, Philippines)

6. *Neurological aspects of endemic cretinism in Sengi village and the impact of intervention program (The 10th Asia-Oceania Congress of Endocrinology – 1994, Beijing, China)*
7. *The information processing of the learning disabled children in a iodine-deficient area (The 10th Asia-Oceania Congress of Endocrinology – 1994, Beijing, China)*
8. *The minimal brain dysfunction in an iodine-deficient area (The 10th Asia-Oceania Congress of Endocrinology – 1994, Beijing, China)*
9. *Iodine and brain development: An Indonesian Experience (The 1st Asian Conference on Dietetic – 1994, Jakarta)*

XII. AKTIVITAS DI BIDANG PENDIDIKAN FK UNDIP

1. Staf Pengajar S1 – Fakultas Kedokteran UNDIP, mata kuliah Neurologi tahun 1990 - sekarang
2. Staf Pengajar PPDS-I Neurologi FK UNDIP tahun 1990 - sekarang
3. Staf Pengajar S1 – Program Studi Psikologi, mata kuliah Neuropsikologi, tahun 2000 - sekarang
4. Staf Pengajar S2 – Program Magister Biomedik UNDIP, tahun 2002 - sekarang
5. Staf Pengajar S3 – Ilmu Kedokteran, UNDIP, Penanggung jawab mata kuliah Psikoneuroendokrinologi, tahun 2002 - sekarang
6. Ketua Tim Pelaksana Kepaniteraan Umum FK UNDIP, tahun 1990-2000
7. Tim perencana Belajar Bertolak dari Masalah, FK UNDIP, 2001 - sekarang
8. Tim pembuat Buku Panduan Belajar Bertolak dari Masalah, 2002 - sekarang
9. Koordinator "Improving Relevance" Tim pelaksana QUE Project FK UNDIP, tahun 2000 - sekarang
10. Anggota Senat FK UNDIP tahun 2000 - sekarang